

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'**Medicinale: Olumiant (baricitinib)**

Indicazione: trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva da moderata a grave nei pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata, o che sono intolleranti, ad uno o più farmaci anti-reumatici modificanti la malattia. Olumiant può essere somministrato in monoterapia o in associazione con metotrexato (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1 per i dati disponibili sulle differenti associazioni).

BISOGNO TERAPEUTICO		
MASSIMO	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	
IMPORTANTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.	
MODERATO	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	X
SCARSO	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.	
ASSENTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	
Commento: <i>il bisogno terapeutico nella AR in fase attiva da moderata a severa nei pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata, o che sono intolleranti, ad uno o più farmaci anti-reumatici modificanti la malattia è considerato moderato, a motivo della presenza di numerose alternative terapeutiche che hanno tuttavia un impatto limitato su esiti clinicamente rilevanti.</i>		
VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO		
MASSIMO	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale.	
IMPORTANTE	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	
MODERATO	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	

SCARSO	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	X
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	
<p>Commento: <i>negli studi registrativi, la percentuale di pazienti in remissione è risultata non inferiore a quella ottenuta con adalimumab, e la percentuale di pazienti con Low Disease Activity (LDA) valutata come endpoint secondario è risultata solo di poco superiore. La monoterapia con Olumiant è risultata superiore rispetto alla terapia in associazione a MTX per il controllo della sintomatologia, ma non per la prevenzione del danno articolare. Il valore terapeutico aggiunto è considerato scarso anche in considerazione del fatto che l'efficacia è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti. L'ACR20 è infatti considerato un endpoint di limitata rilevanza clinica rispetto a endpoint più stringenti che correlano con la prevenzione del danno strutturale alle articolazioni e con il deterioramento della funzione fisica, come la remissione o la riduzione sostenuta dell'attività di malattia (LDA) (calcolati attraverso gli indici compositi DAS28 e SDAI/CDAI). Questi ultimi sono stati proposti infatti come primary endpoint nell'ultima bozza delle Linee guida EMA per il trattamento dell'artrite reumatoide.</i> <i>Il profilo di sicurezza è complesso e attualmente solo parzialmente caratterizzato per quanto riguarda il rischio di neoplasia, il rischio tromboembolico e cardiovascolare, e il rischio di infezioni opportunistiche.</i> <i>Tra i vantaggi associati all'uso del farmaco si rileva la possibilità di somministrazione orale.</i></p>		
QUALITA' DELLE PROVE (vedi tabella GRADE allegata)		
ALTA		X
MODERATA		
BASSA		
MOLTO BASSA		
<p>Commento: <i>la qualità delle prove che supportano l'efficacia e la sicurezza di Olumiant è considerata alta, in quanto sebbene l'ACR20 sia stato utilizzato come primary endpoint, la remissione o la riduzione sostenuta dell'attività di malattia (LDA) sono stati utilizzati come endpoint secondari nei 4 studi riportati, e pertanto presi in considerazione nella valutazione del beneficio/rischio.</i></p>		
GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'		
<p>Riconoscimento dell'innovatività: l'innovatività non può essere riconosciuta in quanto il bisogno terapeutico è considerato moderato e il valore terapeutico aggiunto risulta scarso. La qualità delle prove è considerata alta.</p>		

Data: giugno 2017

Domanda: Olumiant rispetto a standard of care per il trattamento dell'artrite reumatoide

Setting: fase attiva da moderata a severa, pazienti adulti, con risposta inadeguata o intolleranti a DMARDs

Bibliografia: EPAR

Valutazione della qualità							N° di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Olumiant	standard of care	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
ACR20 baricitinib (4 mg) vs MTX in pazienti cDMARDs naive (follow up: 24 settimane; valutato con: %)												
1 ^a	studi randomizzati	non importante ^b	non importante	non importante	non importante	nessuno	122/159 (76.7%)	130/210 (61.9%)	OR 2.0 (1.3 a 3.2)	146 più per 1.000 (da 60 più a 220 più)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
ACR20 baricitinib (4 mg) + MTX vs MTX in pazienti cDMARDs naive (follow up: 24 settimane; valutato con: %)												
1 ^a	studi randomizzati	non importante ^b	non importante	non importante	non importante	nessuno	168/215 (78.1%)	130/210 (61.9%)	OR 2.2 (1.4 a 3.4)	162 più per 1.000 (da 76 più a 228 più)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
ACR20 baricitinib (4 mg) vs placebo in pazienti MTX-Inadeguata Risposta (follow up: 12 settimane; valutato con: %)												
2 ^c	studi randomizzati	non importante ^b	non importante	non importante	non importante	nessuno	339/487 (69.6%)	196/488 (40.2%)	OR 3.6 (2.7 a 4.7)	306 più per 1.000 (da 243 più a 358 più)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
ACR20 baricitinib (4 mg) vs adalimumab in pazienti MTX-Inadeguata Risposta (follow up: 12 settimane; valutato con: %)												
2 ^c	studi randomizzati	non importante ^b	non importante	non importante	non importante	nessuno	339/487 (69.6%)	202/330 (61.2%)	OR 1.5 (1.2 a 2.0)	91 più per 1.000 (da 42 più a 147 più)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
ACR20 baricitinib (4 mg) vs placebo in pazienti cDMARDs-Inadeguata Risposta (follow up: 12 settimane; valutato con: %)												
3 ^d	studi randomizzati	non importante ^b	non importante	non importante	non importante	nessuno	140/227 (61.7%)	90/228 (39.5%)	OR 2.5 (1.7 a 3.7)	225 più per 1.000 (da 131 più a 312 più)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
ACR20 baricitinib (2 mg) vs placebo in pazienti cDMARDs-Inadeguata Risposta (follow up: 12 settimane; valutato con: %)												
3 ^d	studi randomizzati	non importante ^b	non importante	non importante	non importante	nessuno	151/229 (65.9%)	90/228 (39.5%)	OR 3.0 (2.0 a 4.4)	267 più per 1.000 (da 171 più a 347 più)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
ACR20 baricitinib (4 mg) vs placebo in pazienti bDMARDs-Inadeguata Risposta (follow up: 12 settimane; valutato con: %)												

4 ^e	studi randomizzati	non importante ^b	non importante	non importante	non importante	nessuno	98/177 (55.4%)	48/176 (27.3%)	OR 3.4 (2.2 a 5.4)	288 più per 1.000 (da 179 più a 397 più)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
ACR20 baricitinib (2 mg) vs placebo in pazienti bDMARDs-Inadeguata Risposta (follow up: 12 settimane; valutato con: %)												
4 ^e	studi randomizzati	non importante ^b	non importante	non importante	non importante	nessuno	85/174 (48.9%)	48/176 (27.3%)	OR 2.7 (1.7 a 4.2)	230 più per 1.000 (da 117 più a 339 più)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO

CI: Confidence interval; **OR:** Odds ratio

Explanations

a. studio RA-BEGIN (JADZ): Fase III, non inferiorità

b. Il primary endpoint ACR20 è considerato un endpoint di limitata rilevanza clinica rispetto a endpoints più stringenti che correlano con la prevenzione del danno strutturale alle articolazioni e con il deterioramento della funzione fisica, come la remissione o la riduzione sostenuta dell'attività di malattia (LDA) (calcolati attraverso gli indici compositi DAS28 e SDAI/CDAI). Questi ultimi sono stati proposti infatti come primary endpoints nell'ultima bozza delle Lineeguida EMA per l'AR. Tuttavia, è importante sottolineare che nei 4 studi riportati, i suddetti endpoints sono stati utilizzati come endpoints secondari e pertanto presi in considerazione nella valutazione del beneficio/rischio.

c. studio RA-BEAM (JADV): Fase III, superiorità

d. studio RA-BUILD (JADX): Fase III, superiorità

e. studio RA-BEACON (JADW): Fase III, superiorità